



Espacenet

Bibliographic data: JP 6091150 (A)

MASKED GRANULE

Publication date: 1994-04-05
Inventor(s): HARAMIISHI CHIKAO ±
Applicant(s): DAIICHI SEIYAKU CO ±
Classification:
 - international: **A61K9/14; B01J2/00; B01J2/02; B01J2/16;** (IPC1-7): A61K9/14; B01J2/00; B01J2/02; B01J2/16
 - European:
Application number: JP19910021966 19910215
Priority number (s): JP19910021966 19910215
Also published as: ● JP 3130058 (B2)

Abstract of JP 6091150 (A)

PURPOSE: To effectively mask the unpleasant taste of a medicine by melting and granulating a powdery or granular water-insoluble low m.p. substance, a powdery or granular disintegrator and powder of the medicine and melting the resulting granules at a temp. above the m.p. of the low m.p. substance under fluidizing and mixing with a fine powdery additive.
CONSTITUTION: A powdery or granular water-insoluble low m.p. substance such as fatty acids or a surfactant having about 40-90 deg.C m.p., a powdery or granular disintegrator such as carboxymethylcellulose calcium and an ill-tasting medicine such as cetraxate hydrochloride are melted and granulated. The resulting granules are melted at a temp. above the m.p. of the low m.p. substance under fluidizing and mixing with a fine powdery additive such as talk or light silicic anhydride to obtain the objective granules.; Coating is easily carried out and a product having uniform quality can be produced in a high yield.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23; 92p

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Granular material which obtained it by carrying out melting of the granular material which obtained them by carrying out melt cooling granulation of disintegrator of powder-like water-insoluble nature low melting point material and the shape of a powder, and the granular material of a drug to a fine-powder-form additive agent under a flow at temperature more than the melting point of this low melting point material.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]This invention relates to the granular material in which the mask of the unpleasant taste of a drug, etc. was carried out.

[0002]

[Description of the Prior Art]Being in various pharmaceutical forms, such as a tablet in drugs, and a capsule, the role which granular pharmaceutical preparation, such as a granule or subtle granules, plays is very important in the administration nature of a child or an old age person, and improvement in compliance especially. And while a patient's aging progresses quickly in recent years, the demand is increasing increasingly. However, even if it is granular pharmaceutical preparation, when the drug which has unpleasant tastes, such as bitter taste, an acid taste, or stimulativeness, is contained, it cannot become the pharmaceutical preparation which is not necessarily easy to take.

[0003]For this reason, it is usually that the pharmaceutical preparation device for masking the unpleasant taste at the granular pharmaceutical preparation which generally has an unpleasant taste is made. There is the method of coating the granular material surface with the coating agent which does not dissolve by inner mouth, such as a wax and a water-insoluble nature polymer, as the pharmaceutical preparation technique used general most. In this case, in the former, the method of melting a coating agent in an organic solvent, or making water suspend, and performing spray coating was used. However, using an organic solvent has many problems, such as an adverse effect sanitary [to a worker], environmental pollution, and remains into pharmaceutical preparation. For this reason, the method of coating with these days by making water distribute a coating agent with a plasticizer is found out, and it came to be used widely. However, this method is also unsuitable to a drug unstable in water, and also in the case where it applies to the drug of water-solubility, since a drug melts into coating fluid easily, it has a fault of generating of an aggregate, or poor film formation by adhesion of the granular material at the time of coating. In spray coating, since there are many change factors of manufacturing conditions, such as coating speed and temperature, the high-precision condition management for always obtaining the pharmaceutical preparation of fixed quality is needed. In order to use the coating agent of water-insoluble nature in masking of granular pharmaceutical preparation especially, it must be careful of having big influence on the leaching property of the drug which serves as a quality overlay important point by slight change of the variation in the film formation nature by condition change, or the amount of films.

[0004]

[Problem to be solved by the invention]An object of this invention is to provide the granular material which carried out the mask of the bitterness of a drug, etc. effectively.

[0005]

[Means for solving problem]When this invention carried out melt cooling granulation of the granulation thing obtained by carrying out melt cooling granulation of the granular material of the drug which has an unpleasant taste, powder-like disintegrator, and the powder-like water-insoluble nature low melting point material to the fine-powder-form additive agent at the temperature more than the melting point of the low melting point material concerned, it was

made based on knowledge that the unpleasant taste can mask effectively.

[0006]Concerning [namely,] the granular material which obtained it under the fine-powder-form additive agent and the flow by carrying out melting of the granular material as for which this invention obtained them by carrying out melt cooling granulation of the disintegrator of powder-like water-insoluble nature low melting point material and the shape of a powder, and the granular material of a drug at the temperature more than the melting point of this low melting point material, The coat which consists of water-insoluble nature low melting point material and the above-mentioned additive agent is formed in the surface of this granular material.

[0007]As a melt-cooling-granulation thing (granular material to be coated is called hereafter) by which granulation was carried out using water-insoluble nature low melting point material in this invention, The granular material indicated by JP,58-214333,A, i.e., the drug granular material which has an unpleasant taste, The disintegrator of powder-like water-insoluble nature low melting point material and the shape of a powder is heated under flow mixing at the temperature more than the melting point of this low melting point material, the granulation thing produced in the melting process of this low melting point material by making a drug granular material adhere to this low melting point material is raised, and, generally, as for the size, a 150-1400-micrometer thing is used. As for this granular material to be coated, in order to cover efficiently, it is desirable that it is the smooth surface, but according to the granulation method of above-mentioned published unexamined application, granular material with the almost spherical and smooth surface to be coated can be *(ed).

[0008]As water-insoluble nature low melting point material used by this invention, The melting point of a 50-80 *(ed) thing is suitably desirable 40-90 *(ed). For example, fatty acid, such as stearic acid, pulmitic acid, and myristic acid. Hydrocarbon, such as surface-active agents, such as oil and fat, such as higher alcohol, such as cetanol and stearyl alcohol, hydrogenated oil, and haze wax, and a glycerine fatty acid ester, paraffin, and microcrystallin wax, or these mixtures are mentioned. Even if it is the low melting point material of the above-mentioned water-insoluble nature, the mixture produced by carrying out eutectic to water-soluble low melting point material, such as macrogols, can also be used. It is preferred to use a powder-like thing and the particle diameter is good for what is necessary to be just to determine according to the particle diameter of the granular material made into the purpose, and to usually use the thing of the range of 100-840 micrometers.

[0009]Cetraxate hydrochloride, ofloxacin, indomethacin, aspirin, etc. which are the drugs which have an unpleasant taste as a drug by which melt cooling granulation is carried out using the water-soluble above-mentioned low melting point material can be raised. These are usually eight or less weight sections to low-melting-point-material 1 weight section, and are good to carry out 0.5-5 weight-section use preferably. As disintegrator in connection with this invention, crossing jar sirloin sodium, carboxymethyl-cellulose calcium, Carboxymethyl cellulose, low substitution degree hydroxy pro pyrocellulose, crystalline cellulose, carboxy-methyl-starch sodium, a bridge construction-ized polyvinyl pyrrolidone, etc. are raised. As for disintegrator, it is preferred to consider it as 0.01 to 0.2 weight section to coating granular material 1 weight section, and it is usually desirable to use a thing with a particle diameter of 100 micrometers or less preferably 150 micrometers or less. Although the above-mentioned melt-cooling-granulation thing can be formed only with water-insoluble nature low melting point material, a drug, and disintegrator, it can be considered as an excipient, corn starch, milk sugar, etc. can be used, and the amount used is good to usually consider it as 0.05 to 4 weight section to low-melting-point-material 1 weight section. It is good for particle diameter to use as an excipient what is usually 1-150 micrometers.

[0010]As a fine-powder-form additive agent covered on the surface of the above-mentioned granular material to be coated, For example, talc, light anhydrous silicic acid, magnesium aluminometasilicate, calcium stearate, magnesium stearate, titanium oxide, synthetic aluminum silicate, or these mixtures are mentioned. It is preferred to use inorganic powder among these. Although the size is arbitrary, it is preferred to use a thing of 20 micrometers or less. The amount used is good to usually consider it as 0.05 to 0.5 weight section to coating granular material 1 weight section.

[0011] Granular material of this invention can be manufactured by the following methods, for example. First, granular material to be coated is obtained by carrying out granulation, usually heating for 5 to 30 minutes to temperature more than the melting point of low melting point material under flow mixing with a suitable excipient using powder-like water-insoluble nature low melting point material depending on a drug granular material of 0.1–150-micrometer particle diameter, powder-like disintegrator, and the case. Depending on granular material to be coated and a fine-powder-form additive agent, and a request which were obtained, it is usually 0.1 to coating granular material 1 weight section. It puts into a rotation mixer or a fluidized-drying machine with an excipient like the above below a weight section, A coat which makes a fine-powder-form additive agent adhere to granular material to be coated, and consists of water-insoluble nature low melting point material and said additive agent by carrying out flow mixing, holding to temperature more than the melting point of used low melting point material can be made to form, After this, the target granular material can be manufactured by making it cool, without suspending mixing operation.

[0012] Although heating operation is usually performed by warm water or the hot wind, it is preferred to operate it at a temperature higher 5–30 °C generally than the melting point of the water-insoluble nature low melting point material to be used as for the temperature and the time changes with the kinds and manufacture scales of raw material to be used, Usually, in an about 1–10-kg scale, it is 10 to 20 minutes.

[0013]

[Effect of the Invention] The granular material of this invention has the quality outstanding as granular pharmaceutical preparation, such as clever masking nature in inner mouth, elution nature, appearance, and strength stability. In addition, it has an advantage of the very useful following.

(1) Compared with coating for general masking, it is not necessary to prepare coating fluid and also and coating time can be shortened substantially, and does not need complicated conditioning, but the product of fixed quality can be manufactured with sufficient yield with easy equipment.

(2) Since it is not necessary to use a solvent, there is no danger, such as remains into a safety aspect, a sanitary aspect, a public nuisance side, and a product, and also don't spoil the stability of a drug, either.

(3) By changing the particle size of water-insoluble nature low melting point material, the particle size of a product is easily controllable. For example, if 150–250-micrometer water-insoluble nature low melting point material is used at the time of granulation, subtle granules with a particle diameter of 250–500 micrometers will be obtained, and if the water-soluble low melting point material which is 300–850 micrometers is used, a granule with a particle diameter of 500–1400 micrometers can be obtained.

(4) The grade of masking in inner mouth and the elution nature in the inside of the body are freely controllable by adjusting the kind and quantity of water-insoluble nature low melting point material, disintegrator, and an impalpable powder-like additive agent.

[0014] Next, an working example is given and this invention is explained concretely.

[0015] To working-example 1 fluidized bed granulator (glut WSG-5 type), 2.8 kg (particle diameter: 150 micrometers or less) of cetraxate hydrochloride, 0.5 kg (particle diameter: 10 micrometers or less) of corn starch, 0.5 kg (particle diameter: 20–50 micrometers) of crossing carmellose sodium, and glyceryl monostearate (150–250 micrometers) Nippon Oil & Fats 1.2kg was put in, after carrying out granulation, carrying out with the intake-air temperature of 85 °C, it cooled, and screening was carried out with a 500-micrometer sieve, and granular material to be coated was obtained (mean particle diameter of about 400 micrometers). Next, this 2.1 kg of granular material to be coated and 0.9 kg (particle diameter: about 10 micrometers or less) of talc are put into a crossing rotary mixer with a jacket (CM-10 type), It was made to rotate at the rate of 20 rotations in 1 minute, circulating 80 °C warm water in a jacket, and the circulating water after 10 minutes was changed to tap water, it cooled to the sample temperature of 40 °C, and masking granular pharmaceutical preparation (subtle granules, mean particle diameter: about 400 micrometers) was obtained.

[0016] 4.2 kg of granular material produced by making it be the same as that of the working-example 2 working example 1 to be coated, It puts into a fluidized bed granulator again with 1.56 kg (particle diameter: about 10 micrometers or less) of ** talc, After it made it flow, heating with the intake-air temperature of 80 ** and all powder adhered to granular material to be coated (about 20 minutes), the hot wind was changed to indoor air by damper operation, it cooled to the sample temperature of 40 **, and masking granular pharmaceutical preparation (subtle granules, mean particle diameter: about 400 micrometers) was obtained.

[0017] To working-example 3 fluidized bed granulator, 1.4 kg (particle diameter: 10 micrometers or less) of ofloxacin, 0.5 kg (particle diameter: 20-50 micrometers) of hydroxypropylcellulose, 1.5 kg (particle diameter: 150 micrometers or less) of milk sugar, 0.3 kg (particle diameter: 10 micrometers or less) of corn starch, and 1.3 kg of stearic acid (150-250 micrometers) were put in, and granular material to be coated was obtained like the working example 1 with the intake-air temperature of 85 ** (mean particle diameter: about 400 micrometers). Next, this 2.1 kg of granular material to be coated and 0.8 kg (particle diameter: about 10 micrometers) of talc were put into the crossing rotary mixer with a jacket, and masking granular pharmaceutical preparation (subtle granules, mean particle diameter: about 400 micrometers) was obtained like the working example 1.

[0018] The inner-mouth masking examination and the elution test were carried out about the masking granular pharmaceutical preparation obtained in example of examination 1 working examples 1, 2, and 3. As a comparison object sample, the examination with the same said of each granular material to be coated was done. The inner-mouth masking examination measured time until 0.5 g of each of a sample is included in a mouth and it senses bitter taste or an acid taste, and was made into masking time. The examiner could be five persons.

[0019] Do an elution test by the 1st method of the JP General Test Procedures dissolution test, and the test liquid by 30 minutes is sampled every 5 minutes after the start of test using JP 1 solution, Time ($T_{75\%}$) to measure the absorbance of cetraxate hydrochloride or ofloxacin and reach 75% of the elution rate was found by calculation. These results are shown in Table 1.

[0020]

Table 1 Test result Masking time Elution time ($T_{75\%}$)

Working-example 1 Granular material [to be coated] 2 - 3 second . 2.5 Part masking granular material 30- 60. a part for second 5.2 the working example 2 -- a part for granular material [to be coated] 1 - 2 second 1.5 -- masking granular material [] -- 20- 40 -- a part for second 3.4 the working example 3 -- a part for granular material [to be coated] 3 - 5 second 4.6 -- masking granular material [] -- 40- 60 -- a part [0021] for second 9.2 The masking granular material of this invention has sufficient inner-mouth masking nature, and, moreover, showed prompt leaching property so that clearly from Table 1.

[Translation done.]

【発行国】

日本国特許庁 (J P)

【公報種別】 (19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-91150

(43)公開日 平成 6 年(1994) 4 月 5 日

公開特許公報 (A)

	(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
	B 0 1 J 2/02	A			
	A 6 1 K 9/14	A	7329-4C		
【公開番号】	B 0 1 J 2/00	B			
	2/16				

特開平6-91150

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平3-21966	(71)出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
【公開日】	(22)出願日 平成3年(1991)2月15日	(72)発明者	孕石 愛雄 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内
平成6年(1994)4月5日		(74)代理人	弁理士 中村 稔 (外8名)
【発明の名称】			
マスクされた粒状物			

(54)【発明の名称】 マスクされた粒状物

【国際特許分類第5版】

(57)【要約】

〔構成〕 粉粒状の水不溶性低融点物質、粉粒状の崩壊

B01J 2/02 剤と薬物の粉体を熔融造粒して得た粒状物を、該低融点物質の融点以上の温度で、微粉状添加剤と流動下で熔融
A61K 9/14 して得た、マスクされた粒状物。

〔効果〕 口中における味のマスクング性に特に優れ、

B01J 2/02 さらに、溶出性、外観、強度安定性等粒状製剤として優れた品質を有する。

2/16

【審査請求】 未請求

【請求項の数】 1

【全頁数】 4

【出願番号】

特願平3-21966

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粉粒状の水不溶性低融点物質、粉粒状の崩壊剤及び薬物の粉体とを溶融造粒して得た粒状物を、該低融点物質の融点以上の温度で、微粉状添加剤と流動下、溶融して得た粒状物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬物の不快な味などがマスクされた粒状物に関する。

【0002】

【従来の技術】医薬品における錠剤、カプセル剤など種々の剤型にあって、顆粒剤あるいは細粒剤などの粒状製剤の果たす役割は、特に小児や高齢者の服用性及びコンプライアンスの向上において極めて重要である。そして近年、患者の高齢化が急速に進む中で益々その需要は高まってきている。しかしながら粒状製剤であっても苦味や酸味あるいは刺激性などの不快な味を有する薬物が含まれている場合においては、必ずしも服用しやすい製剤とはなり得ない。

【0003】このため、一般に不快な味を有する粒状製剤には、不快な味をマスクするための製剤的工夫がなされるのが通例である。一般に最も多く用いられる製剤手法としては、ワックスや水不溶性高分子など口中で溶解しないコーティング剤を粒状物表面にコーティングする方法がある。この場合、従来ではコーティング剤を有機溶媒に溶かすか、または水に懸濁させてスプレーコーティングを施す方法が用いられていた。しかしながら、有機溶媒を用いることは、作業への衛生上の悪影響、環境汚染及び製剤中への残留など問題点が多い。このため最近ではコーティング剤を可塑性とともに水に分散させてコーティングを施す方法が見いだされ、広く用いられるようになった。しかしこの方法もまた、水に不安定な薬物には不適当であり、更には水易溶性の薬物に適用した場合では薬物がコーティング液に溶けやすいため、コーティング時の粒状物同士の付着による凝集物の発生や被膜形成不良等の欠点を有する。また、スプレーコーティングの場合、コーティング速度や温度など製造条件の変動要因が多いため、常に一定品質の製剤を得るための精度の高い条件管理が必要となる。特に、粒状製剤のマスクングにおいては、水不溶性のコーティング剤を用いるため、条件変動による被膜形成性のバラツキや被膜量のわずかな変動により品質上重要となる薬物の溶出特性に大きな影響を及ぼすことを注意しなければならない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は薬物のにがみなどを効果的にマスクした粒状物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は不快な味を有す

る薬物の粉体、粉粒状の崩壊剤及び粉粒状の水不溶性低融点物質とを溶融造粒し、得られた造粒物を当該低融点物質の融点以上の温度で微粉状添加剤と溶融造粒すると不快な味が効果的にマスクできるとの知見に基づいてなされたのである。

【0006】すなわち、本発明は、粉粒状の水不溶性低融点物質、粉粒状の崩壊剤及び薬物の粉体とを溶融造粒して得た粒状物を該低融点物質の融点以上の温度で微粉状添加剤と流動下で溶融して得た粒状物に関し、該粒状物の表面には水不溶性低融点物質及び上記添加剤からなる皮膜が形成されていることを特徴とする。

【0007】本発明において水不溶性低融点物質を用いて造粒された溶融造粒物（以下、被コーティング粒状物と称す）としては、特開昭58-214333号に開示された粒状物、即ち不快な味を有する薬物粉体、粉粒状の水不溶性低融点物質及び粉粒状の崩壊剤とを該低融点物質の融点以上の温度で流動混合下、加熱し該低融点物質の溶融過程で薬物粉体を該低融点物質に付着させて得られる造粒物があげられ、その大きさは一般に150～1400 μm のものが使用される。該被コーティング粒状物は効率よく被覆を施すために滑らかな表面であることが望ましいが、上記公開公報の造粒方法によればほぼ球状で滑らかな表面をもつ被コーティング粒状物を製することができる。

【0008】本発明で用いる水不溶性低融点物質としては、その融点が40～90℃、好適には50～80℃のものが望ましく、例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸などの脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール、硬化油、木ロウ等の油脂類、グリセリン脂肪酸エステルなどの界面活性剤、パラフィン、マイクロクリスタリンワックスなどの炭化水素類、もしくはこれらの混合物が挙げられる。また、上記水不溶性の低融点物質であっても、マクロゴール類などの水溶性低融点物質と共融して得られる混合物も使用することができる。又、粉粒状のものを使用するのが好ましく、その粒径は目的とする粒状物の粒径に応じて決定すればよく、通常100～840 μm の範囲のものをを用いるのがよい。

【0009】上記水溶性低融点物質を用いて溶融造粒される薬物としては、不快な味を有する薬物である塩酸セトラキサート、オフロキサシン、インドメタシン、アスピリンなどをあげることができる。これらは通常低融点物質1重量部に対し8重量部以下で、好ましくは0.5～5重量部使用するのがよい。本発明にかかわる崩壊剤としては、クロスカメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピロセルロース、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドンなどがあげられる。崩壊剤は被コーティング粒状物1重量部に対して0.01～0.2重量部

とするのが好ましく、通常 $150\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下の粒径のものを使用するのが望ましい。上記溶融造粒物は水不溶性低融点物質、薬物及び崩壊剤のみで形成することができるが、賦形剤としてとうもろこしデンプン、乳糖等を使用することができ、その使用量は低融点物質1重量部に対し通常0.05~4重量部とするのがよい。賦形剤としては粒径が通常 $1\sim150\mu\text{m}$ のものを使用するのがよい。

【0010】上記被コーティング粒状物の表面に被覆する微粉状添加剤としては、例えば、タルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、合成ケイ酸アルミニウムあるいはこれらの混合物などが挙げられる。これらのうち無機粉体を使用するのが好ましい。その大きさは任意とすることができるが、 $20\mu\text{m}$ 以下のものを使用するのが好ましい。その使用量は、被コーティング粒状物1重量部に対して通常0.05~0.5重量部とするのがよい。

【0011】本発明の粒状物は、例えば、以下の方法により製造することができる。まず、粉粒状の水不溶性低融点物質を用いて通常 $0.1\sim150\mu\text{m}$ 粒径の薬物粉体と粉粒状の崩壊剤、場合によっては適当な賦形剤とともに流動混合下、低融点物質の融点以上の温度に通常5~30分間加熱しながら造粒することにより被コーティング粒状物を得る。得られた被コーティング粒状物及び微粉状添加剤、所望によっては被コーティング粒状物1重量部に対し通常0.1重量部以下の上記の如き賦形剤とともに回転混合機あるいは流動乾燥機に入れ、用いた低融点物質の融点以上の温度に保持しながら流動混合させることにより被コーティング粒状物に微粉状添加剤を付着させて水不溶性低融点物質及び前記添加剤からなる皮膜を形成させることができ、こののち、混合操作を停止することなく冷却させることにより、目的とする粒状物を製造することができる。

【0012】加熱操作は通常温水または熱風により行われその温度は一般に、用いる水不溶性低融点物質の融点より5~30℃高い温度で操作するのが好ましく、その時間は用いる原材料の種類や製造スケールによって異なるが、通常 $1\sim10\text{Kg}$ 程度のスケールにおいては10~20分である。

【0013】

【発明の効果】本発明の粒状物は、口中における味のマスキング性、溶出性、外観、強度安定性等粒状製剤として優れた品質を有する。また、その他にも極めて有用な以下の利点を有する。

(1) 一般のマスキングのためのコーティングに比べて、コーティング液を調製する必要がない上、コーティング時間が大幅に短縮でき、また複雑な条件設定を必要とせず簡単な装置によって一定品質の製品を収率よく製造できる。

(2) 溶媒を用いる必要がないため、安全面、衛生面、公害面、製品中への残留などの危険性がなく、更に薬物の安定性も損なうことがない。

(3) 水不溶性低融点物質の粒度を変えることにより、容易に製品の粒度をコントロールすることができる。例えば、造粒時 $150\sim250\mu\text{m}$ の水不溶性低融点物質を用いると、粒径 $250\sim500\mu\text{m}$ の細粒剤が得られ、 $300\sim850\mu\text{m}$ の水溶性低融点物質を用いると、粒径 $500\sim1400\mu\text{m}$ の顆粒剤を得ることができる。

(4) 水不溶性低融点物質、崩壊剤及び微粉末状添加剤の種類や量を調節することにより口中におけるマスキングの程度及び体内での溶出性を自由にコントロールすることができる。

【0014】次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

【0015】実施例1

流動層造粒機（グラットWSG-5型）に塩酸セトラキサート 2.8Kg （粒径： $150\mu\text{m}$ 以下）、トウモロコシデンプン 0.5Kg （粒径： $10\mu\text{m}$ 以下）、クロスカルメロースナトリウム 0.5Kg （粒径： $20\sim50\mu\text{m}$ ）及びモノステアリン酸グリセリン（ $150\sim250\mu\text{m}$ 、日本油脂製） 1.2Kg を入れ、吸気温度 85°C で加熱流動させながら造粒したのち冷却し、 $500\mu\text{m}$ のふるいにて篩過し、被コーティング粒状物を得た（平均粒径約 $400\mu\text{m}$ ）。次にジャケット付きクロスロータリーミキサー（CM-10型）に該被コーティング粒状物 2.1Kg とタルク 0.9Kg （粒径：約 $10\mu\text{m}$ 以下）を入れ、 80°C の温水をジャケット内に循環させながら1分間に20回転の速度で回転させ、10分後循環水を水道水に切り替えて試料温度 40°C まで冷却し、マスキング粒状製剤（細粒剤、平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）を得た。

【0016】実施例2

実施例1と同様にして得られた被コーティング粒状物 4.2Kg を、びタルク 1.56Kg （粒径：約 $10\mu\text{m}$ 以下）とともに再び流動層造粒機に入れ、吸気温度 80°C で加熱しながら流動させ、粉末がすべて被コーティング粒状物に付着した（約20分）のち、ダンパー操作により熱風を室内空気に替え試料温度 40°C まで冷却してマスキング粒状製剤（細粒剤、平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）を得た。

【0017】実施例3

流動層造粒機にオフロキサシン 1.4Kg （粒径： $10\mu\text{m}$ 以下）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 0.5Kg （粒径： $20\sim50\mu\text{m}$ ）、乳糖 1.5Kg （粒径： $150\mu\text{m}$ 以下）、トウモロコシデンプン 0.3Kg （粒径： $10\mu\text{m}$ 以下）及びステアリン酸（ $150\sim250\mu\text{m}$ ） 1.3Kg を入れ、吸気温度 85°C で実施例1と同様にして被コーティング粒状物を得た（平均粒径：約 $400\mu\text{m}$ ）。次にジャケット付きクロスロータリーミキサーに該被コーティング粒状物 2.1Kg とタルク 0.8Kg （粒径：

約 $10\mu\text{m}$)を入れ、実施例1と同様にしてマスキング粒状製剤(細粒剤、平均粒径:約 $400\mu\text{m}$)を得た。

【0018】試験例1

実施例1、2及び3で得られたマスキング粒状製剤につき、口中マスキング試験及び溶出試験を実施した。また比較対象試料として、それぞれの被コーティング粒状物についても同様の試験を行った。口中マスキング試験は、試料のそれぞれ0.5gを口に含み苦味あるいは酸味を感じるまでの時間を測定しマスキング時間とした。な

表1 試験結果

実施例	被	粒状物	マスキング時間	溶出時間($T_{75}\%$)
			2～3秒	2.5分
実施例1	被	粒状物	30～60秒	5.2分
		粒状物	1～2秒	1.5分
実施例2	被	粒状物	20～40秒	3.4分
		粒状物	3～5秒	4.6分
実施例3	被	粒状物	40～60秒	9.2分
		粒状物		

【0021】表1から明らかなように、本発明のマスキング粒状物は十分な口中マスキング性を有し、しかも速

お試験者は5名とした。

【0019】溶出試験は、日局一般試験法溶出試験法第1法により行い、日局第1液を用いて試験開始後5分おきに30分までの試験液をサンプリングし、塩酸セトラキサートまたはオフロキサシンの吸光度を測定しその溶出率75%に達する時間($T_{75}\%$)を計算により求めた。これらの結果を表1に示す。

【0020】

やかな溶出特性を示した。